

再生・細胞医療製品に対する現行制度の考え方

－製品の安全性等を確保するため品目ごとに承認－

再生・細胞医療製品については、

① ドナー由来の感染リスク(自己細胞・組織加工製品を除く。)

ヒトから細胞等を採取し、加工処理した後に患者に戻す場合、ドナー由来の感染リスクがある。

② 処理工程に付随するリスク

培養等に際して培地に用いる原材料(血清等)による感染の可能性、細胞の性質の予期せぬ変化(癌化)などが否定できず、これら処理に関連するリスクが内在。

③ 製品そのものの有効性・安全性に関するリスク

期待どおりの効果を発揮するか、有害事象は発現しないかなど、製品そのものの有効性と安全性に関するリスクが内在。

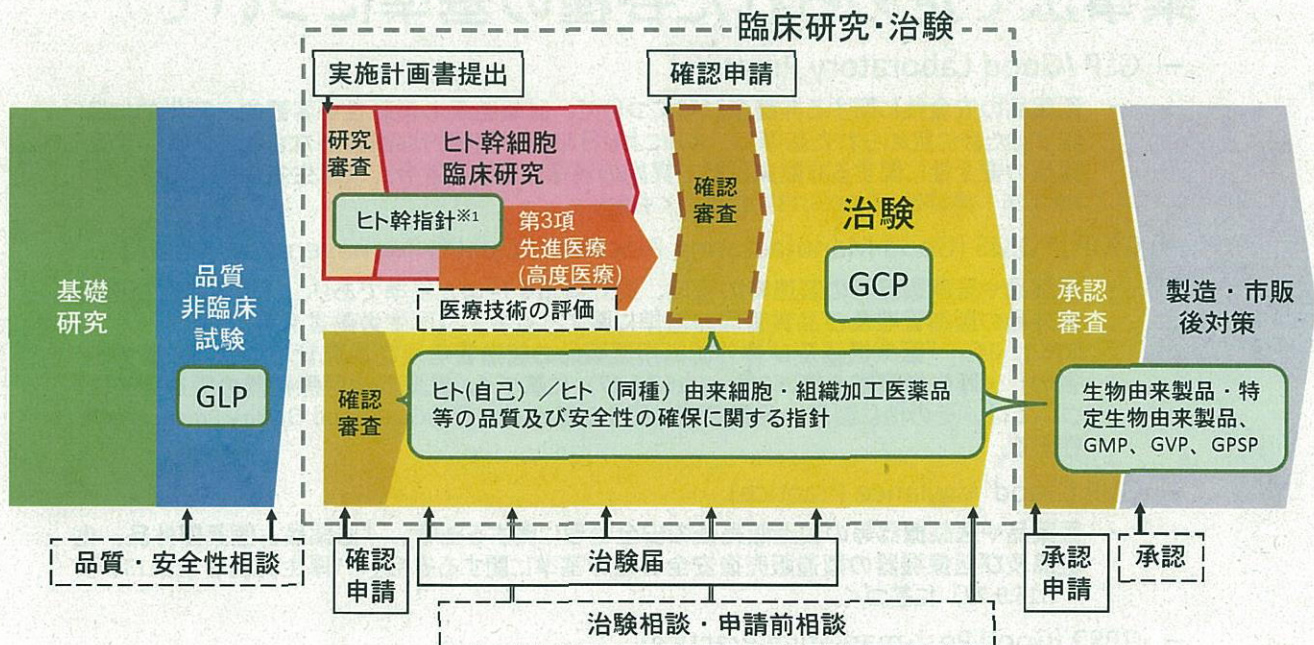
④ 品質の一定性のリスク

繰り返し製造した場合、中には使用に耐えられない製品が生じるおそれがある等、品質が一定した製品を製造できないリスクが内在。特に自己細胞由来製品の場合は出発細胞の品質が一定でないことから、製品の品質一定性のリスクが高い。輸送保管時に製品が変質するリスクが存在。

などのリスクが内在するとともに、自己細胞・組織であっても様々な製造プロセスを経てできあがった最終製品は、本質的に元の細胞・組織とは異なるため、公衆衛生上、一定の規制が必要。

なお、この分野の製品開発は日進月歩であり、その評価に当たっては、個々の品目ごとに最新の知見を踏まえた柔軟なチェックが必要であることに留意。

再生・細胞医療製品の開発の流れ



各制度の概要及び根拠等①

• GCP (Good Clinical Practice)

- 被験者の人権と安全性の確保、臨床データの信頼性の確保を図り、治験が倫理的な配慮の元に科学的で適正に実施されるための基準であり、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（厚生省令第28号・H9.3.27・最終改正H20.2.29）で定められている。平成8年のICH-GCP合意に基づき、日米欧で調和がなされている。
- 治験（臨床試験）は、医薬品・医療機器等の製造販売の承認のための資料の収集を目的としており、高いデータの信頼性が求められており、この省令に基づいて実施することとされている。

3

各制度の概要及び根拠等②

• 薬事法で定められた各種の基準について

- GLP (Good Laboratory Practice)
 - 医薬品の安全性に関する非臨床試験について、試験結果の信頼性を客観的、科学的に保証するために定められた基準で、ICHにより日米欧で国際的な調和がなされている。「医薬品の安全性に関する非臨床試験を実施の基準に関する省令」（厚生省令第21号・H9.3.26・最終改正H20.6.13）に基づくもの。
- GMP/QMS (Good Manufacturing Practice / Quality Management System)
 - 医薬品や医療機器等の製造時の管理、遵守事項を定めた基準であり、「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」（厚生労働省令第179号・H16.12.24）「医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」（厚生労働省令第169号・H16.12.17）に基づく。医薬品や医療機器の製造販売については、その他に製品の品質管理に関する基準を定めるGQP(Good Quality Practice)も存在する。
- GVP (Good Vigilance Practice)
 - 医薬品や医療機器等の製造販売後の安全管理に関する基準。「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令」（厚生労働省令第135号・H16.9.22）に基づく。
- GPSP (Good Post-marketing Practice)
 - 医薬品や医療機器の製造販売後調査・試験の実施の基準。「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」（厚生労働省令第171号・H16.12.20）、「医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」（厚生労働省令第38号・H17.3.23）に基づく。

4

各制度の概要及び根拠等③

・ 生物由来製品・特定生物由来製品の取扱い

－ 定義

- ・ **生物由来製品**.....人その他の生物（植物を除く）に由来するものを原料又は材料として製造をされる医薬品等又は医療機器のうち、保健衛生上特別の注意を要するもの。（薬事法第2条9項）

（例）ワクチン、培養細胞を原材料とした製剤、動物由来心臓弁など

- ・ **特定生物由来製品**.....生物由来製品のうち、販売等の後において、当該生物由来製品による保健衛生上の発生又は拡大を防止するための措置を講ずることが必要なもの。（薬事法第2条10項）

（例）輸血用血液製剤、ヒト免疫グロブリン、インターフェロンベータ-1b、ヒト由来培養皮膚など

－ 各種の上乗せ対策

- ・ 製造販売業者等は、生物由来製品若しくは原材料による**感染症に関する最新の知見に基づき、製品を評価し、成果を厚労大臣に定期的に報告**しなければならない。（薬事法第68条の8）
- ・ 生物由来製品の承認取得者は、製品を譲り受け又は賃借した**病院、診療所等の開設者の氏名及び住所、製品の製造番号、数量、それを行った年月日、使用期限等の事項等**を記録し、適切に保存しなければならない。（薬事法第68条の9、薬事法施行規則第237条）
- ・ 生物由来製品の承認取得者は、出荷日から起算して**10年間記録を保存（特定生物由来製品は30年）、薬局又は病院等の管理者は、使用した日から起算して特定生物由来製品に関する記録を少なくとも20年間保存**しなければならない。（薬事法施行規則第241条）

5

各制度の概要及び根拠等④

・ ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針

- － ヒト幹細胞（ES細胞は除かれている）を用いる臨床研究が、社会の理解を得て、適正に実施・推進されるよう、科学的知見に基づいた有効性及び安全性を確保するために遵守すべき事項を定めた指針。（厚生労働省告示第425号・H18.7.3）
- － **ヒト幹細胞臨床研究の実施**又は重大な変更（対象疾患、用いるヒト幹細胞の種類並びにその採取、調整及び移植又は投与方法について変更する場合）を行う場合は、倫理審査委員会の意見を聞いた後に**厚生労働大臣の意見を聞く必要がある**。
- － 現在、改訂に向けた見直し中（「臨床研究に関する倫理指針」との整合性、指針の適用範囲の確認と整理、ヒトES細胞及びヒトiPS細胞の取扱い 等）。

6

各制度の概要及び根拠等⑤

• 確認申請

- 「細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について」（医薬発第906号・H11.7.30・最終改正H21.5.18）では、ヒト又は動物由来の細胞・組織を加工した医療用具又は医薬品について、治験届の提出を行う前に、厚生労働大臣に安全性及び品質の確認を求めることとしている（確認申請）。
- ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針等に基づき、厚労大臣の確認を受けた臨床研究と治験が同一のものであれば、治験開始前の大臣確認手続きを合理化する予定。

• ヒト（自己・同種）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針

- ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品、医療機器において、必要とされる品質及び安全性確保対策として、「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」（薬食発第0208003号・H20.2.8）、「ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」（薬食発第0912006号・H20.9.12）が定められており、確認申請にあたってはこれら指針に基づいて資料を整備する必要がある。

7

各制度の概要及び根拠等⑥

• 先進医療（高度医療評価制度を含む）

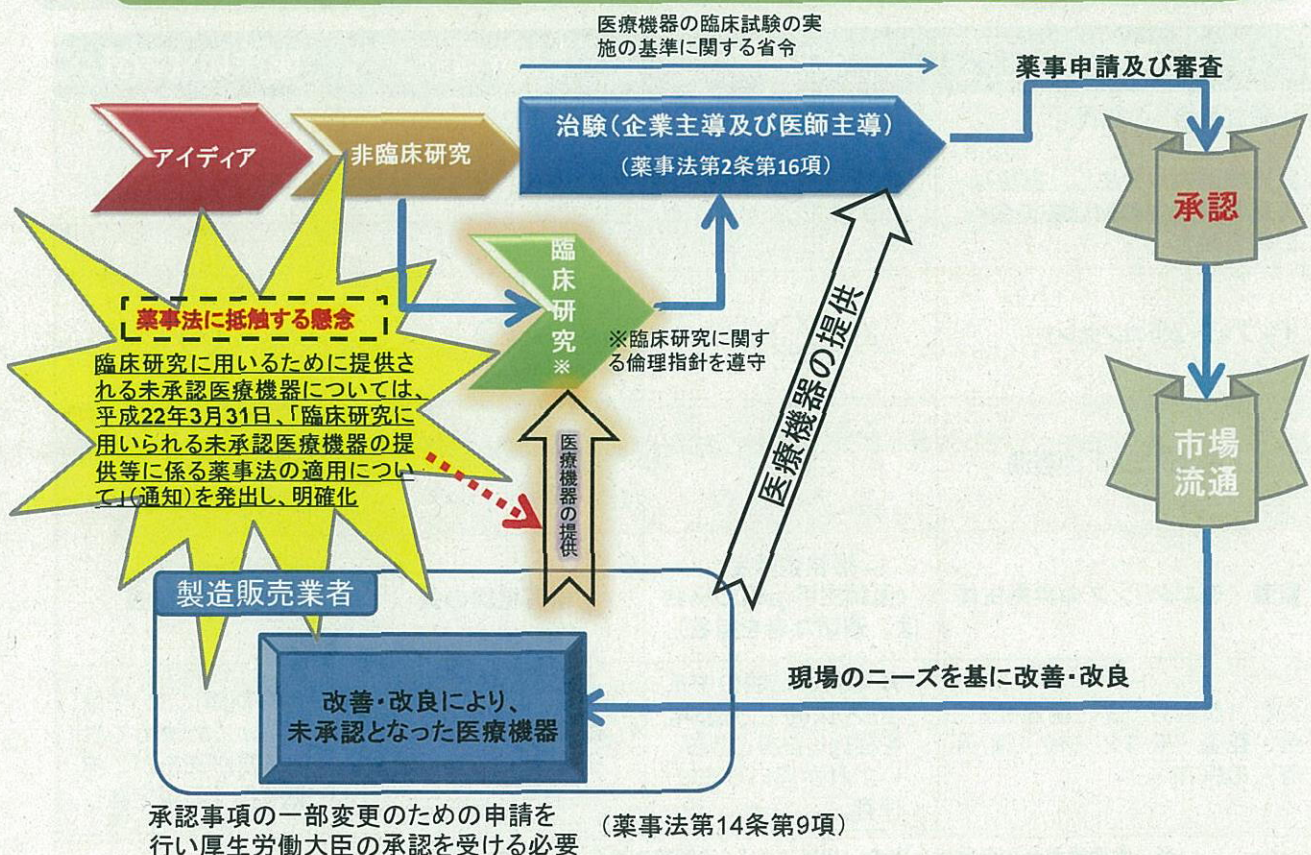
- 平成16年12月の規制改革担当大臣と厚生労働大臣との間の「基本的合意」に基づき、国民の安全性を確保し、患者負担の増大を防止するといった観点を踏まえつつ、国民の選択肢を広げ、利便性を向上するという観点から、未だ保険診療に至らない先進的な医療技術について、安全性、有効性等を確保するために一定の施設基準を設定し、施設基準に該当する保険医療機関の届出により保険診療との併用を認めることとした。先進医療は将来の保険導入のための評価を行う「評価療養」であり、実施保険医療機関からの定期的な報告を求めることとしている。
- 先進医療のうち、薬事法上未承認・適応外の医薬品・医療機器を用いた医療技術を高度医療（第3項先進医療）と位置づけている。

8

制度面から見た開発支援策について

- 希少疾病用医薬品・医療機器支援制度
 - 助成金の支給
 - 医薬品医療機器総合機構による優先的な助言、審査
 - 税制上の優遇
 - 再審査期間の延長
- 治験の推進
 - 新たな治験活性化5カ年計画
 - 中核病院・拠点医療機関の体制整備
 - 治験・臨床研究を実施する人材育成
 - 国民への普及啓発と治験・臨床研究への参加の促進
 - 治験の効率的実施及び企業負担の軽減
- 医薬品医療機器総合機構による対面助言業務
 - 新医薬品の治験相談（各種）
 - 医療機器・体外診断用医薬品の治験相談（各種）
 - 医薬品事前評価相談（各種）
 - 新医薬品のファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談
 - 細胞・組織利用製品の治験相談 等

医療機器開発における未承認品の提供について



各国再生・細胞医療製品に関する主な制度比較

	厚生労働省/PMDA	米国食品医薬品庁 (FDA)	欧州医薬品庁 ^{※1} (EMA)
品目毎の製造販売承認 ^{※2} (自己・同種とも)	○ 医薬品 又は医療機器	○ 生物製剤 又は医療機器	○ 医薬品
治験、臨床研究のGCPへの適合	薬事承認に用いるもの：○ その他のもの：×	原則全ての臨床研究に適用	同左
事前相談制度 開発支援制度	△ PMDAによる治験相談 (試験計画等の相談) 臨床研究段階での相談制度なし	○ 臨床試験の各段階における相談等で、 開発支援に向けた相談も行われている	○ 各国政府による再生医療製品等の 開発支援を目的とした相談制度 など

PMDA: 医薬品医療機器総合機構 GCP: 医薬品の臨床試験の実施の基準(日米欧で国際調和済み)

生物製剤: ワクチン、血液製剤、抗毒素なども含まれる

※1 EUでは医療機器は第三者認証制度となっている。※2 移植など最低限の処理しか行われていないものを除く。

11

GCP省令、ヒト幹指針、臨床研究指針の主な事項の比較 —GCPは承認申請資料に関する基準のためデータの信頼性確保がより厳密—

事項	GCP省令	ヒト幹指針	臨床研究指針
倫理委員会 [※] の設置			
実施機関内で発生した重篤な有害事象発生 の倫理委員会への報告規定	○	○	○
インフォームドコンセント	○	○	○
監査・モニタリングの義務	○	×	×
監査・モニタリングの実施主体	治験依頼者 (医師主導治験の場合は、適切な者を指名)	研究機関の長	研究機関の長
資料(試験データ、倫理委員会、監査・モニタリングの記録等)の保存	・承認日、治験の中止若しくは終了の後3年を経過した日のうち、いずれか遅い日まで保存。	・総括報告書の提出から10年間保存。	・保存期間については、あらかじめ決めておく必要があるが、年限に関する規定無し。

再生・細胞医療製品の開発／承認状況

(品目リストは資料2-2)

皮膚

	自己	同種
アメリカ	1	4
韓国	2	1
ドイツ	2	—
イタリア	1	—
イギリス	1	—
オーストラリア	1	—
日本	1	—

軟骨

	自己
ドイツ	5
シンガポール	2
韓国	2
アメリカ	1
オーストラリア	1
ニュージーランド	1
オランダ	1
スウェーデン	1
スロベニア	1
デンマーク	1
EU	1

出典等：特許庁「平成20年度 特許出願技術動向調査報告書 再生医療」をもとに得られた情報を追加

13

米国における自己細胞由来 再生・細胞医療製品の審査事例(1)

カーティセル (Carticel) について

カーティセルとは、米国において承認された、自己細胞を用いた再生軟骨のこと。

—1997年8月に承認(BLA#1233)された。

・承認に際して、製造販売後臨床試験により、短期的な機能、構造・組織学上の改善が長期的な臨床上の改善につながることを確認する試験の実施が求められた。

—2000年3月に効能・効果を限定された。

効能・効果が限定

承認当初の効能・効果

重症の急性あるいは反復外傷性症候性大腿骨顆部軟骨欠損

2000年3月における効能・効果

関節鏡あるいは外科的措置(デブリードマン法、マイクロフラクチャー法、drilling/abrasion関節形成、骨軟骨移植等)不応の急性あるいは反復外傷性症候群大腿骨顆部軟骨欠損(内側顆、外側顆、滑車部)

注：一般的な変形性軟骨には適応がない。

14

米国における自己細胞由来 再生・細胞医療製品の審査事例(2)

イソラゲン・セラピー (Isolagen Therapy) について

イソラゲン・セラピーは、米国において承認申請された、自己細胞を用いたしわ治療製品。

- 2009年3月にFDAへ申請
 - 2009年10月に諮問委員会(Advisory Committee)で審議された。
 - ・予定されている効能に対し、安全性が示されているか、との間についての投票では、6対8で否決。
- 主な反対意見としては、
- ・安全性データが短期間過ぎる。
 - ・生検のデータが必要 等
- 現在、FDAは追加データを要求中。

プロベンジ (Provenge) について

プロベンジは、米国において承認申請された、自己細胞を用いる前立腺がんを目的とした細胞免疫治療製品。

- 2006年にFDAへ申請
- 2007年3月に諮問委員会(Advisory Committee)で審議された。
 - ・委員会では、相応の有効性は示されているものの、現在のデータは決定的な有効性は確立していないとされた。
- 2007年5月にFDAより、進行中の第3相試験の生存についての肯定的な中間解析又は最終解析が必要とされた。